

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-092217

(43)Date of publication of application : 09.04.1996

(51)Int.Cl.

C07D215/14
// C07M 7:00

(21)Application number : 06-212958

(71)Applicant : UBE IND LTD
NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 06.09.1994

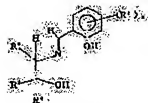
(72)Inventor : HARADA KATSUMASA
MATSUSHITA AKIO
SASAKI HIROSHI
KAWACHI YASUHIRO

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 7-SUBSTITUTED QUINOLYL-3,5-DIHYDROXY-HEPT-6-ENOIC ACID ESTER DERIVATIVE

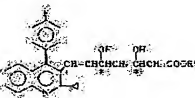
(57)Abstract:

PURPOSE: To efficiently obtain an optically active 7-substituted quinolyl-3,5-dihydroxy-hept-6-enoic acid ester derivative useful as an intermediate for blood cholesterol depressants, by forming an optically active ester derivative from an optically active titanium complex and a specific aldehyde followed by syn-reduction.

CONSTITUTION: An aldehyde, (E)-3-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-quinolin-3-yl]prop-2-en-1-al, is reacted in an organic solvent with diketene and a titanium complex formed by reaction between an optically active Schiff base of formula I (R1 is an alkyl; (n) 0-4; R2 is H, an alkyl or phenyl; R3 and R4 are each H or an alkyl; R2 to R4 are not H simultaneously) and a titanium compound of formula II (R5 is an alkyl or phenyl) to form an optically active 7-substituted quinolyl-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoic ester derivative of formula III (R6 is an alkyl or phenyl), which is then subjected to syn-reducing to obtain the objective compound of formula IV without the need of optical resolution.



式 I (C₂₇H₂₅O₃)



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

29.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

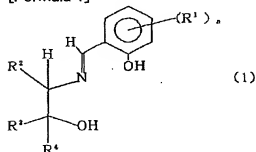
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (1)

[Formula 1]



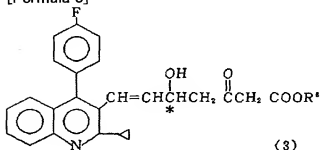
It is [the optical activity Schiff base expressed with (R1 shows an alkyl group among a formula, n shows the arbitrary integers chosen from integers 0, 1, 2, 3, and 4, R2 expresses a hydrogen atom, an alkyl group, and a phenyl group, R3 and R4 show a hydrogen atom and an alkyl group independently mutually, and R2, R3, and R4 are not hydrogen atoms simultaneously), and] a general formula (2).

[Formula 2]

Ti (OR¹)₄ (2)

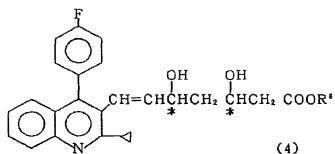
(— a formula — inside — R — five — an alkyl group — or — a phenyl group — being shown —) — expressing — having — a titanium compound — reacting — making — obtaining — having — titanium — a complex — (— E —) — three — [— two — cyclo — a propyl — four — (4-fluoro phenyl) — a quinoline — three — [RU —] — PUOPU —

[Formula 3]



It is 7-substitution quinolyl-5-hydroxy [which is expressed with (R6 shows an alkyl group or a phenyl group among a formula) / optical activity]. - A 3-OKISO-hept-6-en acid ester derivative is manufactured, Singh reduction is performed, and it is a general formula (4).

[Formula 4]



It is the process of optical activity 7-substitution quinolyl -3 and a 5-dihydroxy-hept-6-en acid ester derivative characterized by making optical activity 7-substitution quinolyl -3 expressed with (R6 has the same meaning as the above among a formula), and a 5-dihydroxy-hept-6-en acid ester derivative generate.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention is optical activity 7-substitution quinolyl. - It is 3 and 5. - Dihydroxy - Hept - 6 - It is related with the new manufacture method of an en acid ester derivative. Optical activity 7-substitution quinolyl - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - The en acid ester derivative is useful as intermediate field at the time of the cholesterol fall agent [4-hydroxy-3-methyl glutaryl-5-(human menopausal gonadotrophin) Co-A reductase inhibitor] composition in blood.

[0002] Optical activity 7-substitution quinolyl which is the purpose compound of this invention - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - En acid ester derivative, For example, 3R, 5S-(E)-7 - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - 3 and 5- Dihydroxy - Hept - 6 - En acid ethyl ester It applies to the process indicated by JP,1-279866A correspondingly, and is 4-hydroxy. - 3 - Have methyl glutaryl-5-Co-A (HMG) reductase inhibitory action. 4R, 6S-(E)-6 - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRUETENIRU] - 4 - Hydroxy - 3, 4, 5, 6 - Tetrahydro-2H - Pyran - 2 - ON can be manufactured.

[0003]

[Description of the Prior Art] Conventionally, an aldehyde and a diketene are made to react and there is a method as shown below as a method of obtaining corresponding 5-hydroxy-3-OKISO-hept-6-en acid ester derivatives.

** Chemistry A cinnamaldehyde and a diketene are made to react to Letters (Chemistry Letters, 1975, 161-164 pages) under existence of titanium tetrapod chloride as aldehydes, and it is a methyl. 5-hydroxy - 3 - Oxo - 7 - Phenyl - 6 - The method of manufacturing HEPUTENOE-TO is indicated. However, this method ** is the process of racemic modification.

** Chemistry A benzaldehyde and a diketene are made to react to an express (Chemistry Express, 1991, six volumes, No.3,193-196 page) under existence of trivalent samarium iodide as similar aldehydes, and it is a methyl. 5-hydroxy - 3 - Oxo - 5 - The method of manufacturing phenyl pentanoate is indicated. However, this method ** is the process of racemic modification.

[0004] Therefore, well-known process ** and ** were all the processes of racemic modification, and it was not the method of compounding the optically active substance.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention person is (E)-3 as an aldehyde. - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - PUROPU - 2 - En - 1 - The result which examined using an R, A diketene and a titanium complex are made to react in an organic solvent, and it is optical activity 7-substitution quinolyl. - 5 - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - By obtaining an en acid ester derivative and carrying out Singh reduction further Optical activity 7-substitution quinolyl - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - It found out that an en acid ester derivative was obtained, and this invention was completed.

[0006] this invention (E) - 3 - [2-cyclo propyl-4- (4-fluoro phenyl) - Quinoline - 3 - IRU] - PUROPU - 2 - En - 1 - An R, a diketene, and a titanium complex are made to react in an organic solvent, and it is optical activity 7-substitution quinolyl. - 5 - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - An en acid ester derivative is manufactured. It is optical activity 7-substitution quinolyl by

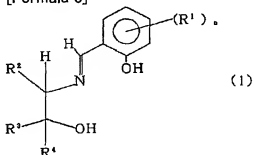
carrying out Singh reduction of this compound. - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - It aims at offering the method of obtaining an en acid ester derivative efficiently.

[0007]

[Means for Solving the Problem] this invention is a general formula (1).

[0008]

[Formula 5]



[0009] It is [the optical activity Schiff base expressed with (R1 shows an alkyl group among a formula, n shows the arbitrary integers chosen from integers 0, 1, 2, 3, and 4, R2 expresses a hydrogen atom, an alkyl group, and a phenyl group, R3 and R4 show a hydrogen atom and an alkyl group independently mutually, and R2, R3, and R4 are not hydrogen atoms simultaneously) and] a general formula (2).

[0010]

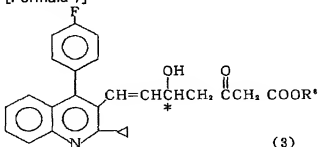
[Formula 6]

Ti (ORⁿ)₄ (2)

[0011] It is the titanium complex which the titanium compound expressed with (R5 shows an alkyl group or a phenyl group among a formula) is made to react, and is obtained, and (E)-3- [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - PUROPU -2 - En -1 - General formula to which an R and a diketene are made to react in an organic solvent (3)

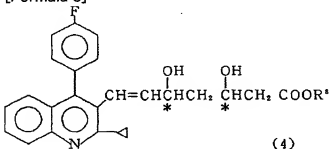
[0012]

[Formula 7]



[0013] It is optical activity 7-substitution quinolyl -5 expressed with (R6 shows an alkyl group or a phenyl group among a formula). - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - An en acid ester derivative is manufactured, Singh reduction is performed, and it is a general formula (4).

[Formula 8]



It is optical activity 7-substitution quinolyl expressed with (R6 shows the same meaning as the above among a formula). - It is 3 and 5. - Dihydroxy - Hept - 6 - Optical activity 7-substitution

quinolyl characterized by making an en acid ester derivative generate - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - It is related with the process of an en acid ester derivative.

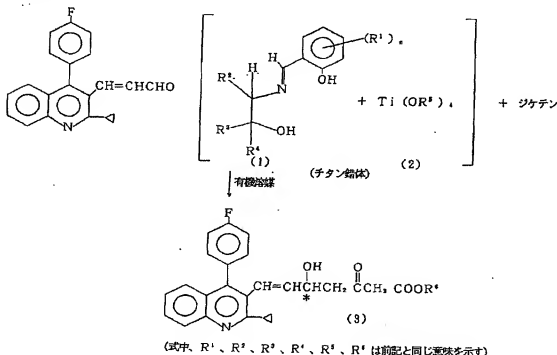
[0014] Reaction [which is shown by the reaction (1) shown, for example by the following reaction formulae (1), and the reaction formula (2)] (2) The main reactions in the process of this invention can be expressed. "A reaction formula (1), the optical activity Schiff base shown by the general formula (1), The titanium complex which the titanium compound shown by the general formula (2) is made to react, and is obtained", (E) -3- [2-cyclo propyl-4--(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - PUROPU -2 - En -1 - An R and a diketene are made to react in an organic solvent. Optical activity 7-substitution quinolyl -5 - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - It is the method of manufacturing an en acid ester derivative.

[0015] Reaction formula (1)

[0016]

[Formula 9]

(図式1)



[0017] R¹ in the optical activity Schiff base shown by the general formula (1) used in the reaction (1) of the process of this invention ***** — the alkyl group of carbon numbers 1-10 can be mentioned, for example, and it is a methyl group, an ethyl group, a propyl group (each isomer is included), a butyl (each isomer is included), and a pentyl machine (each isomer is included) preferably, and is a tert-butyl still more preferably

[0018] As n, the integer of 0, 1, 2, and 4 can be mentioned, for example, and it is 0, 1, and 2 preferably, and is 1 still more preferably. In addition, the position to replace is arbitrary.

[0019] R² ***** — a hydrogen atom and a phenyl group, for example, the alkyl group of carbon numbers 1-10, can be mentioned, it is a methyl group, an ethyl group, a propyl group (each isomer is included), a butyl (each isomer is included), and a pentyl machine (each isomer is included) preferably, and they are a methyl group, an ethyl group, and an isopropyl machine still more preferably

[0020] R³ and R⁴ ***** — a hydrogen atom, for example, the alkyl group of carbon numbers 1-10, can be mutually mentioned independently, and it is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, a propyl group (each isomer is included), a butyl (each isomer is included), and a pentyl machine (each isomer is included) preferably, and is a hydrogen atom still more preferably. In addition, the above R², R³, and R⁴ It is not a hydrogen atom simultaneously.

[0021] The aforementioned Schiff base is a journal. OBU ORUGA nick It can manufacture according to how to have indicated chemistry (Journal of Organic Chemistry, 1993, 58 volumes,

1515-1522 pages). For example, (S)-2 - [N-AMINO (3-tert-butyl salicylidene)] -3 - A methyl-1-butanol is (S)-2 - Amino -3 - Methyl -1 - A butanol and 3-tert - It can manufacture by making a butyl salichlaldehyde react to the bottom of existence of a sodium sulfate among a methanol solution.

[0022] R5 in the titanium compound shown by the general formula (2) used in the reaction (1) of the process of this invention If it carries out A phenyl group, for example, the alkyl group of carbon numbers 1-10, can be mentioned. Preferably A methyl group, an ethyl group, a propyl group (each isomer is included), a butyl (each isomer is included), It is a pentyl machine (each isomer is included), a hexyl machine (each isomer is included), and a heptyl machine (each isomer is included), and they are an ethyl group, a propyl group (each isomer is included), a butyl (each isomer is included), and a pentyl machine (each isomer is included) still more preferably. Such R5 "The titanium compounds expressed with a general formula (2)" which it has are titanium tetrapod alkoxides preferably, and are titanium tetrapod ethoxide, titanium tetraisopropoxide, and titanium tetrapod n-butoxide still more preferably.

[0023] In the reaction (1) of the process of this invention, an optical activity Schiff base uses a compound only with one of optical isomers. In this case, 7-substitution quinolyl -5 with the optical activity corresponding to the optical isomer of the Schiff base used - Hydroxy - 3 - OKISO-hept - 6 - An en acid ester derivative can be obtained.

[0024] The titanium complex which a Schiff base and a titanium compound are made to react and is obtained is jar NARUOBU. ORUGA nick It can be made to generate according to the process indicated by chemistry (Journal of OrganicChemistry, 1993, 58 volumes, 1515-1522 pages). For example, ***** to which an optical activity Schiff base and a titanium tetrapod alkoxide are made to react in a methylene-chloride solution can be made to generate this titanium complex. The generated titanium complex is applicable to a reaction, without dissociating.

[0025] the titanium compound expressed with the general formula (2) used in the reaction (1) of the process of this invention has [that the amount used should just be 0.8-1.2 mols in amount come to be alike of amount comparatively to one mol of optical activity Schiff bases] the desirable amount of 0.85-1.15 mols come to be alike of an amount comparatively

[0026] (E)-3 used in the reaction (1) of the process of this invention - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - PUROPU -2 - En -1 - An R can be manufactured according to the process indicated by JP,1-279866,A.

[0027] (E)-3 used in the reaction (1) of the process of this invention - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - PUROPU -2 - En -1 - The amount of an R of 0.2-10 mols which becomes comparatively is [that the amount used should just usually be 0.1-15 mols in amount which becomes comparatively to one mol of Schiff bases] especially desirable. As the addition method, it may add as it is, and it may dissolve in the after-mentioned organic solvent, and you may add.

[0028] The diketene used in the reaction (1) of the process of this invention has [that the amount used should just usually be 0.1-15 mols in amount which becomes comparatively to one mol of Schiff bases] the especially desirable amount of 0.2-10 mols which becomes comparatively.

[0029] Although there is especially no limit if it does not participate in a reaction since the organic solvent used in the reaction (1) of the process of this invention is used also as a reaction solvent, alcoholic system solvents, such as nitril system organic solvents, such as ether system organic solvents, such as aromatic-hydrocarbon system organic solvents, such as halogen system organic solvents, such as a methylene chloride and chloroform, benzene, toluene, and a xylene, diethylether, a diisopropyl ether, and a tetrahydrofuran, an acetonitrile, and a propionitrile, methanol, ethanol, and propanol, can be

[0030] Although there is no limit especially in the amount used, the one of the organic solvent used in the reaction (1) of the process of this invention 0.1 to 50 times (weight ratio) the amount of this which becomes comparatively is especially desirable, and is [that what is necessary is just usually 0.01 to 100 times (weight ratio) the amount of this which becomes comparatively to an optical activity Schiff base] still more desirable. [further 1 to 20 times (weight ratio) the

amount of this which becomes comparatively]

[0031] Optical activity 7-substitution quinolyl -5 which is manufactured in the reaction (1) of the process of this invention and which is expressed with a general formula (3) - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - R6 in an en acid ester derivative R5 The alkyl group or phenyl group which has the same meaning can be mentioned. Such R6 "The derivative expressed with a general formula (3)" which it has may be decided with the aforementioned titanium compound.

[0032] Moreover, optical activity 7-substitution quinolyl -5 expressed with a general formula (3) - Hydroxy-3-OKISO - Hept - 6 - Optical activity 7-substitution quinolyl -5 in the process of this invention although the tautomer of a keto object and an enol object exists in an en acid ester derivative - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - Any of a keto object and an enol object are sufficient as an en acid ester derivative.

[0033] Although the reaction temperature of the reaction (1) of the process of this invention changes also with the amount of the organic solvent used to be used, and kinds, it is usually - 150 degrees C - 40 degrees C, -120 degrees C - its 30 degrees C are desirable, and -100 degrees C - its 20 degrees C are still more desirable. Although the reaction (1) of the process of this invention can be performed under the conditions to which aeration of inert gas like nitrogen gas, gaseous helium, and argon gas is carried out, the inert gas to be used has nitrogen gas and desirable argon gas.

[0034] Optical activity 7 generated in the reaction (1) of the process of this invention - Substitution quinolyl -5 - Hydroxy -3-OKISO - Hept - 6 - The method of obtaining this purpose compound (1) from the reaction mixture containing an en acid ester derivative Although what is necessary is just to carry out combining the usual washing operation and separation operation, after adding and stirring dilute-acid solution or dilute-alkali solution, for example into reaction mixture, it is desirable to obtain the purpose compound by the method of performing extraction by the organic solvent and refining by silica gel column chromatography - etc.

[0035] It is desirable to be able to use the solution of organic acids, such as solution of inorganic acids, such as a hydrochloric acid, a nitric acid, and a sulfuric acid, oxalic acid, and an acetic acid, and to usually, use a hydrochloric acid and oxalic acid as dilute-acid solution used in case the purpose compound (1) is obtained. Moreover, it is desirable to be able to use the solution of alkali-metal hydroxides, such as solution of alkali-metal carbonates, such as sodium bicarbonate water and sodium-carbonate solution, and sodium-hydroxide solution, an aqueous ammonia solution, etc., and to usually, use sodium bicarbonate water as dilute-alkali solution. Although there is especially no limit, the concentration at the time of use of the dilute-acid solution to be used or dilute-alkali solution is usually the concentration of 0.05M-10M, and its concentration of 0.1M-8M is desirable. Although it changes with the concentration of dilute-acid solution or dilute-alkali solution, and kinds, when 0.24M sodium bicarbonate water is used, for example, the amount used to the reaction mixture of dilute-acid solution or dilute-alkali solution is usually 1 time to 50 times (capacity factor) to reaction mixture, and its double-precision -25 time (capacity factor) is desirable.

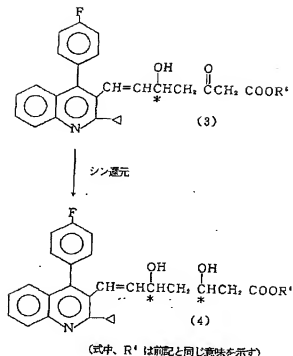
[0036] The reaction (2) shown by the reaction formula (2) is optical activity 7 shown by the general formula (3). - It is substitution quinolyl -5. - Hydroxy -3-OKISO - Hept - 6 - Optical activity 7-substitution quinolyl shown by the general formula (4) by performing Singh reduction in an en acid ester derivative - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - It is the method of manufacturing an en acid ester derivative.

[0037] Reaction formula (2)

[0038]

[Formula 10]

(反応式2)



[0039] 7-substitution quinolyl [optical activity as the Singh reduction as used in the field of a reaction (2)] -5- Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - About an en acid ester derivative, it is 7-substitution quinolyl [optical activity / the bottom of existence of a metal hydride, and in an organic solvent], - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - The method of manufacturing an en acid ester derivative is said.

[0040] Optical activity 7-substitution quinolyl -5 expressed with the general formula (3) used in the reaction (2) of the process of this invention - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - What was obtained in the reaction (1) can be used for an en acid ester derivative.

[0041] As a metal hydride used in the reaction (2) of the process of this invention, boron hydride metallic compounds, such as a sodium borohydride, a lithium borohydride, and boron hydride zinc, can be mentioned, for example, and a sodium borohydride is desirable.

[0042] 7-substitution quinolyl-5- [optical activity / metal hydride / which is used in the reaction (2) of the process of this invention / amount used / the] / Hydroxy-3- OKISO - Hept-6- The amount of 0.8-10 mols come to be alike of an amount comparatively is / that what is necessary is just usually 0.3-15 mols in amount come to be alike of amount comparatively to one mol of en acid ester derivatives / desirable.

[0043] In the reaction (2) of the process of this invention, an additive can be used with a metal hydride. As an additive, dialkyl ARUKOSHIKI boranes, such as trialkyl boranes, such as a triethylborane and a tributyl borane, a diethyl methoxy borane, and a diethyl ethoxy borane, can be mentioned, for example, and it is a diethyl methoxy borane preferably.

[0044] 7-substitution quinolyl-5- [optical activity / additive / which is used in the reaction (2) of the process of this invention / amount used / the] / Hydroxy-3- OKISO - Hept-6- The amount of 0.3-10 mols come to be alike of an amount comparatively is / that what is necessary is just usually 0.1-15 mols in amount come to be alike of amount comparatively to one mol of en acid ester derivatives / desirable.

[0045] As an organic solvent used in the reaction (2) of the process of this invention Although there is especially no limit if it does not participate in a reaction, for example Halogen system organic solvents, such as a methylene chloride and chloroform, Aromatic-hydrocarbon system organic solvents, such as benzene, toluene, and a xylene, diethylether, Ether system organic solvents, such as a diisopropyl ether and a tetrahydrofuran, Alcoholic system organic solvents, such as methanol, ethanol, and an isopropanol, can be mentioned. Ether system organic solvents, such as alcoholic system organic solvents, such as methanol, ethanol, and an isopropanol,

diethylether, a diisopropyl ether, and a tetrahydrofuran, are desirable, and methanol and a tetrahydrofuran are still more desirable. The mixed solvent which even an independent organic solvent turns into from two or more organic solvents is also possible for the organic solvent used in the reaction (2) of a process. In this case, the mixing ratio is arbitrary.

[0046] 7-substitution quinolyl-5- [optical activity / organic solvent / which is used in the reaction (2) of the process of this invention / amount used / the] / Hydroxy-3- OKISO - Hept-6- One 0.1 to 50 times (weight ratio) the amount of this come to be alike of the amount comparatively is / that what is necessary is just usually 0.01 to 100 times (weight ratio) the amount of this come to be alike of the amount comparatively to an en acid ester derivative [0047] Although the reaction temperature in the reaction (2) of the process of this invention changes with the kind of metal hydride to be used, and amount used, it is usually -130-25 degrees C, and its -100-5 degrees C are desirable.

[0048] Optical activity 7-substitution quinolyl which is manufactured in the reaction (2) of the process of this invention and which is expressed with the general formula (4) which is the purpose compound (2) - 3 Five - Dihydroxy - R6 in a hept-6-en acid ester derivative It has the same meaning as the above. Such R6 "The derivative expressed with a general formula (4)" which it has may be decided with the aforementioned titanium compound.

[0049] Optical activity 7-substitution quinolyl generated in the reaction (2) of the process of this invention - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - The method of obtaining this purpose compound (2) from the reaction mixture containing an en acid ester derivative Although what is necessary is just to carry out combining the usual washing operation and separation operation, after adding and diluting an organic solvent, for example into reaction mixture and removing an inorganic base by rinsing etc., it is desirable to obtain the purpose compound by the method of refining by silica gel column chromatography - etc.

[0050] Optical activity 7-substitution quinolyl obtained at the reaction (2) - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - From an en acid ester derivative For example, according to the method indicated by JP,1-279866,A, the example of reference is followed and it is 4-hydroxy. - 3 - Have methyl glutaryl-5-Co-A (human menopausal gonadotrophin) reductase inhibitory action. 4R, 6S-(E)-6 - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRUE thenyl] -4 - Hydroxy - 3, 4, 5, 6 - Tetrahydro-2H - Pyran - 2 - ON can be manufactured.

[0051]

[Effect of the Invention] According to this invention Optical activity Schiff base and titanium compound The titanium complex and (E)-3- which were made to react and were obtained [2- cyclo propyl-4- (4-fluoro phenyl) Quinoline -3 - IRU] - PUROPU -2 - En -1 - An R and a diketene are made to react in an organic solvent, and it is optical activity 7-substitution quinolyl. - 5 - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - An en acid ester derivative is manufactured. By furthermore performing Singh reduction, it is optical activity 7-substitution quinolyl. - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - An en acid ester derivative can be manufactured without performing optical resolution.

[0052]

[Example] An example is shown below. The optical purity in an example and the example of reference (See) was determined by performing HPLC analysis described below. Analysis conditions are column;CHIRALPAK. AD, an elution solvent;(hexane : ethanol = 95:5) +0.1% trifluoroacetic acid, rate-of-flow;1.0 ml/min, detection wavelength; it is 254nm. Optical activity 7-substitution quinolyl - 3 Five - Dihydroxy - Hept - 6 - Although an en acid ester derivative may exist with the mixture of a keto enol object, it is a value with any compound same in optical purity.

[0053] To the SHURENKU pipe which introduced argon gas after carrying out bottom stoving of example 1 reduced pressure, it is (S)-2-[N-AMINO (3-tert-butyl salicylidene)]-3. - Methyl -1 - After adding butanol 1.74g (6.6mmol), 10ml [of methylene chlorides], and titanium tetrapod ethoxide 1.26ml (6.0mmol), stirring mixture was carried out at the room temperature for 1 hour. (E)-3 after cooling this SHURENKU pipe at -50 degrees C - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] - PUROPU -2 - En -1 - R 1.90g (6.0mmol) is dissolved and dropped at 2ml of methylene chlorides. After stirring for 5 minutes, while adding diketene 1.01g (12mmol)

further and maintaining -50 degrees C. It stirred for 62 hours and was made to react. The obtained reaction mixed liquor was added in the mixed solution of 50ml of methylene chlorides, and 50ml of 0.24M sodium bicarbonate water, at the room temperature, it stirred violently and the two-layer solution was obtained for 2 hours. The obtained two-layer solution was separated and the dead methylene-chloride extract was obtained for extraction by the methylene chloride about the water layer 3 times (15ml, 5ml, and 5ml were used in order.). The methylene-chloride layer and the methylene-chloride extract were doubled, and the methylene-chloride solution was obtained. After drying this methylene-chloride solution with sulfuric-anhydride magnesium and distilling off a solvent, a silica gel chromatography (elution solvent; hexane : ethyl-acetate = 60:40) refines. 5S- (E)-7-en acid ethyl ester 1.93g was obtained [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU]-5- Hydroxy-3- OKISO - Hept-6- (it ee(s) optical-purity: -- 78%) (E) - 3-[2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl)-quinoline-3-IRU]-PUROPU -2 - En -1 - Yield to an R: 72%.

[0054]

1 H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

delta:1.0-1.1 ppm (m, 2H)

1.28ppm(t,J=7.3Hz,3H)

1.3~1.4ppm(m,2H)

2.3~2.4ppm(s,1H)

2.53ppm(s,1H)

2.55ppm(d,J=3.0Hz,1H)

2.6~2.8ppm(m,1H)

3.43ppm(s,2H)

4.21ppm(q,J=7.3Hz,2H)

4.5~4.7ppm(m,1H)

5.58ppm(dd,J=5.9Hz,16.1Hz,1H)

6.67ppm(dd,J=1.5Hz,16.1Hz,1H)

7.1~7.3ppm(m,4H)

7.2~7.4ppm(m,2H)

7.5~7.7ppm(m,1H)

7.95ppm(d,J=8.3Hz,1H)

[0055] Under example 2 argon atmosphere, 5S obtained in the example (1) - (E) - 7 - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] -5 - Hydroxy - 3 - OKISO - Hept - 6 - En acid ethyl ester 1.27g (2.84mmol) It dissolves in the 20ml of dry tetrahydrofurans, and 5ml [of dry methanol] mixed solvent 1. It cooled at -75 degrees C, and the mixed solution 1 was obtained. 120mg (3.2mmol) of sodium borohydrides after dropping 3.1ml (3.1mmol) of 1.0M tetrahydrofuran solutions of a dimethyl methoxy borane and stirring for 15 minutes at -75 degrees C, stirring the obtained mixed solution 1 violently — in addition, it stirred for 3.5 hours and was made to react at -75 degrees C After adding 2.5ml of acetic acids to the obtained reaction mixed solution and terminating a reaction, it diluted with 75ml of ethyl acetate, and stirred at the room temperature. After washing the obtained diluent by the 10ml of saturation sodium bicarbonate water, and 40ml [of water] mixed solvent 2 (the mixed solvent 2 was updated and same operation was performed 3 times.), it dried with sulfuric-anhydride magnesium, vacuum concentration was performed, and the concentrate 1 was obtained. Vacuum concentration was performed and the concentrate 2 was obtained, after adding 10ml of methanol, and concentrated-hydrochloric-acid 2 microliter to the obtained concentrate 1 and dissolving in it (same operation was performed 5 times.). About the obtained concentrate 2, it is a silica gel chromatography. - It refines by [elution solvent; methylene-chloride:methanol =95:5]. 3R, 5S - (E) - 7 - [2-cyclo propyl-4- (4-fluoro phenyl) - Quinoline-3- IRU] -3.5 - Dihydroxy - Hept-6- [Yield:88% to 5S-(E)-7-[2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU]-5-hydroxy-3-OKISO-hept-6-en acid ethyl ester] which obtained en acid ethyl ester 1.12g . The shift position of 1 H-NMR was in agreement with the data of a publication of JP,1-279866,A.

[0056] 3R, 5S which were obtained in the example of reference 1 example 2 - (E) - 7 - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU] -3.5 - Dihydroxy - Hept - 6 - En acid ethyl ester

1.12g (2.49mmol) was dissolved in 2.5ml of ethanol, and the ethanol solution was obtained. 1N-sodium-hydroxide solution is added, and it stirred in the obtained ethanol solution for 5 minutes, and was made to react to it at a room temperature. After adding 5ml of 1N-hydrochloric-acid solution to the obtained reaction solution and neutralizing, 20ml of methylene chlorides was added, solvent-extraction operation was performed twice, and the methylene-chloride layer was obtained. In accordance with the obtained methylene-chloride layer, it dried with sulfuric-anhydride magnesium, the solvent was distilled off, and the concentrate was obtained. 70ml of toluene was added to the obtained concentrate, and heating reflux was carried out for 4 hours using Jean Starck equipment. Vacuum concentration of the obtained toluene solution is carried out, and it is a silica gel chromatography. - It refines by [elution solvent; methylene-chloride:methanol=95:5]. 4R, 6S - (E) -6 - [2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl)-quinoline-3-IRUE thenyl] -4 - Hydroxy - 3, 4, 5, 6 - Tetrahydro-2H - Pyran -2 - ON 893mg [3R, yield:89% to 5S-(E)-7-[2-cyclo propyl-4-(4-fluoro phenyl) quinoline-3-IRU]-3,5-dihydroxy-hept-6-en acid ethyl ester, optical-purity:78%ee] which were obtained .

[0057]

1 H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

delta:1.0-1.1 ppm (m, 2H)

1.2-1.4ppm(m,2H)

1.4-1.8ppm(m,1H)

1.5-1.7ppm(m,1H)

1.7-1.9ppm(m,1H)

2.3-2.5ppm(m,1H)

2.5-2.7ppm(m,1H)

2.70ppm(dd,J=4.9Hz,17.6Hz,1H)

4.2-4.3ppm(m,1H)

5.1-5.3ppm(m,1H)

6.61ppm(dd,J=6.4Hz,16.1Hz,1H)

6.71ppm(dd,J=1.5Hz,16.1Hz,1H)

7.1-7.4ppm(m,6H)

7.5-7.7ppm(m,1H)

7.96ppm(d,J=8.3Hz,1H)

[0058] The desirable mode of the above-mentioned this invention is as follows.

[0059] 1) R1 of a general formula (1) 7-substitution quinolyl [optical activity / above] which is the optical activity Schiff base which shows the alkyl group of carbon numbers 1-5 - 3 Five - Dihydroxy - Process of a hept-6-en acid ester derivative.

[0060] 2) The aforementioned process whose n of a general formula (1) is the optical activity Schiff base which shows the integer of 0-2.

[0061] 3) R2 of a general formula (1) The aforementioned process which is the optical activity Schiff base which shows the alkyl group of carbon numbers 1-5.

[0062] 4) R3 of a general formula (1), and R4 The aforementioned process which is the optical activity Schiff base which shows a hydrogen atom and the alkyl group of carbon numbers 1-5.

[0063] 5) R5 of a general formula (2) The aforementioned process which is the titanium compound in which the alkyl group of carbon numbers 1-7 is shown.

[0064] 6) R1 of a general formula (1), and R2 The alkyl group of carbon numbers 1-5 is shown, n shows the integer of 0-2, and it is R3 and R4. It is the optical activity Schiff base which shows a hydrogen atom and the alkyl group of carbon numbers 1-5, and is R5 of a general formula (2). The aforementioned process which is the titanium compound in which the alkyl group of carbon numbers 1-7 is shown.

[0065] 7) R1 of a general formula (1) tert - The aforementioned process which is the optical activity Schiff base which shows a butyl.

[0066] 8) The aforementioned process whose n of a general formula (1) is the optical activity Schiff base which shows the integer of 1.

[0067] 9) R2 of a general formula (1) The aforementioned process which is the optical activity Schiff base which shows the alkyl group of carbon numbers 1-3.

[0068] 10) R3 of a general formula (1), and R4 The aforementioned process which is the optical activity Schiff base which shows a hydrogen atom.

[0069] 11) R5 of a general formula (2) The aforementioned process which is the titanium compound in which the alkyl group of carbon numbers 2-5 is shown.

[0070] 12) R1 of a general formula (1) tert - A butyl is shown and it is R2. The alkyl group of carbon numbers 2-3 is shown, n shows the integer of 1, and it is R3 and R4. It is the optical activity Schiff base which shows a hydrogen atom, and is R5 of a general formula (2). The aforementioned process which is the titanium compound in which the alkyl group of carbon numbers 2-5 is shown.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92217

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int. Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 215/14

// C 0 7 M 7:00

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平6-212958

(22) 出願日 平成6年(1994)9月6日

(71) 出願人 000000206

宇部興産株式会社

山口県宇部市西本町1丁目12番32号

(71) 出願人 000003986

日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

(72) 発明者 原田 勝正

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部

興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者 松下 明生

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部

興産株式会社宇部研究所内

(74) 代理人 弁理士 柳川 泰男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性な7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製造方法

(57) 【要約】

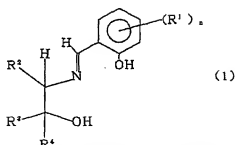
【目的】 光学活性なシッフ塩基とチタン化合物とを反応させて得られるチタン錯体と、(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オールとジケテンとを、有機溶媒中で反応させて、得られた光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、シン還元を行うことにより光学活性な7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を高収率で容易に得ることができる方法を提供する。

【構成】 光学活性なシッフ塩基とチタン化合物とを反応させて得られるチタン錯体と、(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オールとジケテンとを、有機溶媒中で反応させて、得られた光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、シン還元を行うことにより光学活性な7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法に係わる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



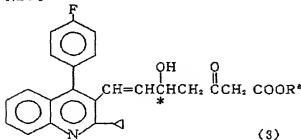
(式中、R'はアルキル基を示し、nは整数0、1、2、3及び4より選ばれた任意の整数を示し、R'は水素原子、アルキル基、フェニル基を表し、R'、R'は互いに独立して水素原子、アルキル基を示し、R'、R'、R'は同時に水素原子であることはない)で表される光学活性なシッフ塩基と、一般式 (2)

【化 2】



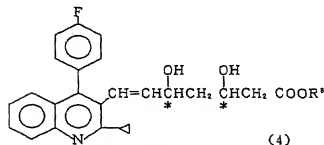
(式中、R'はアルキル基又はフェニル基を示す)で表されるチタン化合物とを反応させて得られるチタン錯体と (E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-プロパン-2-エン-1-オールとジケテンとを有機溶媒中で反応させて一般式 (3)

【化 3】



(式中、R'はアルキル基又はフェニル基を示す)で表される光学活性な 7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、シフト元を行い一般式 (4)

【化 4】



(式中、R'は前記と同じ意味を有する)で表される光

2

学活性な 7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体を生成させることを特徴とする光学活性な 7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、光学活性な 7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体の新規な製造方法に関する。光学活性な 7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、血中コレステロール低下剤 (4-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-5- (HMG) Co-Aリダクターゼ阻害剤) 合成時の中間体として有用である。

【0002】本発明の目的化合物である光学活性な 7-置換キノリル-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、例えば、3R, 5S-(E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステルは、特開平 1-279866号に記載された製法に準じて、4-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-5- (HMG) Co-Aリダクターゼ阻害作用を持つ、4R, 6S-(E)-6-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イルエチル]-4-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オンを製造することができる。

【0003】

【従来技術】従来、アルデヒドとジケテンとを反応させて、対応する 5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体類を得る方法としては、以下に示すような方法がある。

①ケミストリー レターズ (Chemistry Letters, 1975年, 161~164頁) にはアルデヒド類としてシナムアルデヒドとジケテンとをチタネトラクロライドの存在下反応させて、メチル 5-ヒドロキシ-3-オキソ-7-フェニル-6-ヘブテノートを製造する方法が開示されている。しかし、この方法①はラセミ体の製法である。

②ケミストリー エクスプレス (Chemistry Express, 1991年, 6巻, No. 3, 193-196頁) には、類似するアルデヒド類としてベンズアルデヒドとジケテンとを三価のヨウ化サマリウム の存在下反応させて、メチル 5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-フェニルペンタノートを製造する方法が開示されている。しかし、この方法②はラセミ体の製法である。

【0004】従って、公知の製法①、②のいずれもが、ラセミ体の製法であり、光学活性体を合成する方法ではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、アルデヒドとして (E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオ

ロフェニル) - キノリン-3-イル) - プロパ-2- エン-1-
- アールを用いることを検討した結果、ジケテンとチタ
ン錯体とを有機溶媒中で反応させて光学活性な7-置換キ
ノリル-5- ヒドロキシ-3- オキシ- ヘプト-6- エン酸エ
ステル誘導体が得られ、さらにシン還元することにより
、光学活性な7-置換キノリル-3,5- ジヒドロキシ- ヘ
プト-6- エン酸エステル誘導体が得られることを見だ
して本発明を完成した。

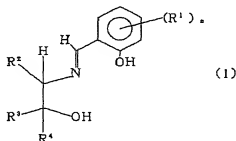
【0006】本発明は、(E)-3-[2-シクロプロピル
-4- (4-フルオロフェニル) - キノリン-3- イル] - プ
ロパ-2- エン-1- アールとジケテンとチタン錯体とを有
機溶媒中で反応させて光学活性な7-置換キノリル-5- ヒ
ドロキシ-3- オキシ- ヘプト-6- エン酸エステル誘導体
を製造し、該化合物をシン還元することにより光学活性
な7-置換キノリル-3,5- ジヒドロキシ- ヘプト-6- エン
酸エステル誘導体を効率よく得る方法を提供することを
目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式 (1)

【0008】

【化5】



【0009】(式中、R¹はアルキル基を示し、nは整
数0、1、2、3及び4より選ばれた任意の整数を示
し、R²は水素原子、アルキル基、フェニル基を表し、
R³、R⁴は互いに独立して水素原子、アルキル基を表し、
R¹、R²、R³、R⁴は同時に水素原子であることはな
い)で表される光学活性なシッフ塩基と、一般式 (2)

【0010】

【化6】

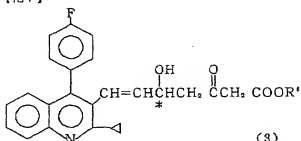


【0011】(式中、R⁴はアルキル基又はフェニル基
を示す)で表されるチタン化合物とを反応させて得られ
るチタン錯体と(E)-3-[2-シクロプロピル-4- (4-
フルオロフェニル) - キノリン-3- イル] - プロパ-2-
エン-1- アールとジケテンとを有機溶媒中で反応させる

一般式 (3)

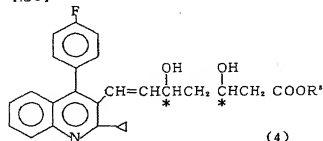
【0012】

【化7】



【0013】(式中、R⁴はアルキル基又はフェニル基
を示す)で表される光学活性な7-置換キノリル-5- ヒド
ロキシ-3- オキシ- ヘプト-6- エン酸エステル誘導体
を製造し、シン還元を行い一般式 (4)

【化8】



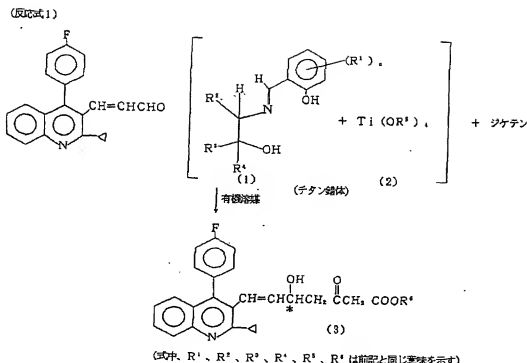
(式中、R⁴は前記と同じ意味を示す)で表される光学
活性な7-置換キノリル-3,5- ジヒドロキシ- ヘプト-6-
エン酸エステル誘導体を生成させることを特徴とする光
学活性な7-置換キノリル-3,5- ジヒドロキシ- ヘプト-6-
- エン酸エステル誘導体の製法に関する。

【0014】本発明の製法における主な反応は、例えば
以下のような反応式 (1) で示される反応 (1) および
反応式 (2) で示される反応 (2) を表すことができる。
反応式 (1) は、「一般式 (1) で示される光学活性な
シッフ塩基、一般式 (2) で示されるチタン化合物とを
反応させて得られるチタン錯体」、(E)-3-[2-シク
ロプロピル-4- (4-フルオロフェニル) - キノリン-3-
イル] - プロパ-2- エン-1- アールとジケテンとを有機
溶媒中で反応させて、光学活性な7-置換キノリル-5- ヒ
ドロキシ-3- オキシ- ヘプト-6- エン酸エステル誘導体
を製造する方法である。

【0015】反応式 (1)

【0016】

【化9】



【0017】本発明の製法の反応(1)において使用する一般式(1)で示される光学活性なシッフ塩基におけるR¹としては、例えば炭素数1～10のアルキル基を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)であり、更に好ましくはtert-ブチル基である。

【0018】nとしては、例えば0、1、2、4の整数を挙げることができ、好ましくは0、1、2であり、さらに好ましくは1である。なお、置換する位置は任意である。

【0019】R¹としては、水素原子、フェニル基、例えば炭素数1～10のアルキル基を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)であり、更に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基である。

【0020】R²、R³としては、互いに独立して、水素原子、例えば炭素数1～10のアルキル基を挙げることができ、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)であり、さらに好ましくは水素原子である。なお、前記R¹、R²、R³は同時に水素原子であることはない。

【0021】前記シッフ塩基は、ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー(Journal of Organic Chemistry, 1993年、58巻、1515～1522頁)の記載された方法に準じて製造することができる。例えば、(S)-2-[N-(3-tert-ブチルサリチリデン)アミノ]-3-メチル-1-ブ

タノールは、(S)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールと3-tert-ブチルサリチルアルデヒドとをメタノール溶液中、硫酸ナトリウムの存在下に反応させることにより製造できる。

【0022】本発明の製法の反応(1)において使用する一般式(2)で示されるチタン化合物におけるR⁴としては、フェニル基、例えば炭素数1～10のアルキル基を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)、ヘキシル基(各異性体を含む)、ヘプチル基(各異性体を含む)であり、更に好ましくはエチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)である。このようなR⁴を有する『一般式(2)で表されるチタン化合物』は、好ましくはチタンテトラアルコキシド類であり、更に好ましくはチタンテトラエトキシド、チタンテトライソプロポキシド、チタンテトラノープトキシドである。

【0023】本発明の製法の反応(1)においては、光学活性なシッフ塩基はいずれか一方の光学異性体のみを持つ化合物を用いる。その場合、使用されるシッフ塩基の光学異性体に対応する光学活性を持つ7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を得ることができる。

【0024】シッフ塩基とチタン化合物を反応させて得られるチタン錯体は、ジャーナルオブ オルガニック ケミストリー(Journal of Organic Chemistry, 1993年、58巻、1515～1522頁)に記載された製法に準じて生成させることができる。例えば、該チタン錯体は、光学活性なシッフ

7

塩基とチタンテトラアルコキンドとを塩化メチレン溶液中で反応させることにより生成させることができる。生成したチタン錯体は、分離することなく反応に使用することができる。

【0025】本発明の製法の反応(1)において使用される一般式(2)で表されるチタン化合物は、その使用量が、光学活性なシッフ塩基1モルに対して、0.8～1.2モルの割合になる量であればよく、0.85～1.15モルの割合になる量が好ましい。

【0026】本発明の製法の反応(1)において使用される(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-アルは、特開平1-279866号公報に記載された製法に準じて製造することができる。

【0027】本発明の製法の反応(1)において使用される(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-アルは、その使用量が、シッフ塩基1モルに対して通常0.1～1.5モルの割合となる量であればよく、特に0.2～1.0モルの割合となる量が好ましい。添加方法としては、そのまま添加してもよく、後記の有機溶媒に溶解して添加してもよい。

【0028】本発明の製法の反応(1)において使用されるジケテンは、その使用量が、シッフ塩基1モルに対して通常0.1～1.5モルの割合となる量であればよく、特に0.2～1.0モルの割合となる量が好ましい。

【0029】本発明の製法の反応(1)において使用される有機溶媒は、反応溶媒としても用いられるので、反応に関与しなければ特に制限はないが、例えば塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系有機溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系有機溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系有機溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系有機溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒を挙げることができる。

【0030】本発明の製法の反応(1)において使用される有機溶媒は、その使用量には特に制限がないが、光学活性なシッフ塩基に対して通常0.01～100倍(重量比)の割合となる量であればよく、特に0.1～50倍(重量比)の割合となる量が好ましく、更に1～20倍(重量比)の割合となる量が更に好ましい。

【0031】本発明の製法の反応(1)において製造される、一般式(3)で表される光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体におけるR⁴は、R¹と同じ意味を有するアルキル基又はフェニル基を挙げることができる。このようなR⁴を有する『一般式(3)で表される誘導体』は、前記チタン化合物によって決められることもある。

【0032】また、一般式(3)で表される光学活性な

8

7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体には、ケト体、エノール体の互変異性体が存在するが、本発明の製法における光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、ケト体、エノール体のいずれでもよい。

【0033】本発明の製法の反応(1)の反応温度は、使用する有機溶媒の使用量、種類によっても異なるが、通常-150℃～40℃であり、-120℃～30℃が好ましく、-100℃～20℃が更に好ましい。本発明の製法の反応(1)は、例えば窒素ガス、ヘリウムガス、アルゴンガスのような不活性ガスを通気させる条件下で行うことができるが、使用する不活性ガスは、窒素ガス、アルゴンガスが好ましい。

【0034】本発明の製法の反応(1)において、生成した光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を含む反応混合物から該目的化合物(1)を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組合せて行えばよいが、例えば反応混合物に希酸水溶液または希アルカリ水溶液を加えて攪拌した後、有機溶媒による抽出を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法などで目的化合物を得ることが好ましい。

【0035】目的化合物(1)を得る際に用いる希酸水溶液としては、通常、塩酸、硝酸、硫酸などの無機酸の水溶液、シュウ酸、酢酸などの有機酸の水溶液を用いることができ、塩酸、シュウ酸を用いることが好ましい。また、希アルカリ水溶液としては、通常、重曹水、炭酸ナトリウム水溶液などのアルカリ金属炭酸塩の水溶液、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ金属水酸化物の水溶液、アンモニア水溶液などを用いることができ、重曹水を用いることが好ましい。使用する希酸水溶液または希アルカリ水溶液の使用時の濃度は、特に制限はないが、通常0.05M～1.0Mの濃度であり、0.1M～8Mの濃度が好ましい。希酸水溶液または希アルカリ水溶液の反応混合物に対する使用量は、希酸水溶液または希アルカリ水溶液の濃度、種類によって異なるが、例えば0.24M重曹水を用いた場合、反応混合物に対して、通常1倍～50倍(容量比)であり、2倍～25倍(容量比)が好ましい。

【0036】反応式(2)で示される反応(2)は、一般式(3)で示される光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体をシン還元を行うことによって、一般式(4)で示される光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法である。

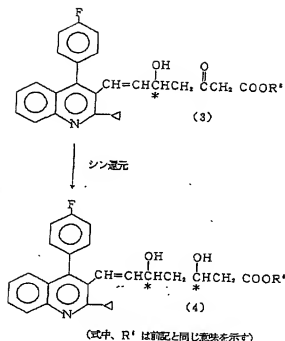
【0037】反応式(2)

【0038】

【化10】

9
(反応式2)

10



【0039】反応(2)というシン還元とは、光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体を、金属水素化物の存在下、有機溶媒中で、光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法をいう。

【0040】本発明の製法の反応(2)において使用される一般式(3)で表される光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、反応(1)において得られたものを用いることが出来る。

【0041】本発明の製法の反応(2)において使用される金属水素化物としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛などの水素化ホウ素金属化合物を挙げることができ、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

【0042】本発明の製法の反応(2)において使用される金属水素化物は、その使用量が、光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体1モルに対して、通常0.3~1.5モルの割合になる量であればよく、0.8~1.0モルの割合になる量が好ましい。

【0043】本発明の製法の反応(2)において金属水素化物と共に添加剤を使用することができる。添加剤としては、例えばトリエチルボラン、トリブチルボラン等のトリアルキルボラン類、ジエチルメトキシボラン、ジエチルエトキシボラン等のジアルキルアルコキシボラン類を挙げることができ、好ましくはジエチルメトキシボランである。

【0044】本発明の製法の反応(2)において使用さ

れる添加剤は、その使用量が、光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体1モルに対して、通常0.1~1.5モルの割合になる量であればよく、0.3~1.0モルの割合になる量が好ましい。

【0045】本発明の製法の反応(2)において使用される有機溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はないが、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系有機溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系有機溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系有機溶媒を挙げることができ、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系有機溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶媒が好ましく、メタノール、テトラヒドロフランが更に好ましい。製法の反応(2)において使用する有機溶媒は、単独の有機溶媒でも、複数の有機溶媒よりなる混合溶媒でも可能である。この場合混合比は任意である。

【0046】本発明の製法の反応(2)において使用される有機溶媒は、その使用量が、光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体に対して、通常0.01~100倍(重量比)の割合になる量であればよく、0.1~50倍(重量比)の割合になる量が好ましい。

【0047】本発明の製法の反応(2)における反応温度は、使用する金属水素化物の種類、使用量によって異なるが、通常-130~-25℃であり、-100~5℃が好ましい。

11

【0048】本発明の製法の反応(2)において製造される、目的化合物(2)である一般式(4)で表される光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体におけるR'は、前記と同じ意味を有する。このようなR'を有する『一般式(4)で表される誘導体』は、前記のチタン化合物によって決められることもある。

【0049】本発明の製法の反応(2)において、生成した光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を含む反応混合物から該目的化合物(2)を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組合わせて行えばよいが、例えば反応混合物に有機溶媒を添加して希釈し、水洗などで無機塩基を除いた後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法などで目的化合物を得ることが好ましい。

【0050】反応(2)で得られた、光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体より、例えば特開平1-279866号に記載された方法に準じて、また参考例に従って4-ヒドロキシ-3-メチルグルタル-5-(HMG) Co-Aリグタ-ゼ阻害作用を持つ、4R, 6S-(E)-6-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イルエチル]-4-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オンを製造することができる。

【0051】

【発明の効果】本発明によれば、光学活性なシッフ塩基とチタン化合物とを反応させて得られたチタン錯体と(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オールとジケテンとを有機溶媒中で反応させて光学活性な7-置換キノリル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、さらにシシ還元を行うことによって、光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を光学分割を行うことなく製造できる。

【0052】

【実施例】以下に実施例を示す。実施例、参考例中の光学純度(%ee)は以下に述べるHPLC分析を行って決定した。分析条件は、カラム; CHIRALPAK AD、溶出溶媒; (ヘキサン:エタノール=95:5)+0.1%トリフルオロ酢酸、流速; 1.0ml/min、検出波長; 254nmである。光学活性な7-置換キノリル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、クトーエノール体の混合物で存在することもあるが、いずれの化合物も光学純度的には同一の値である。

【0053】実施例1

減圧下加熱乾燥した後にアルゴンガスを導入したシュレンク管に、(S)-2-[N-(3-tert-ブチルサリチリデン)アミノ]-3-メチル-1-ブタノール1.74g

12

(6.6mmol)、塩化メチレン10mlおよびチンテトラエトキシド1.26ml(6.0mmol)を添加した後、室温で1時間撹拌混合した。該シュレンク管を-50℃に冷却後、(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オール1.90g(6.0mmol)を塩化メチレン2mlに溶解して滴下し、5分間撹拌した後、更にジケテン1.01g(12mmol)を添加し、-50℃を保ちながら62時間撹拌して反応させた。得られた反応混合物を、塩化メチレン50mlと0.24M重曹水50mlの混合溶液中に添加し、2時間、室温で、激しく撹拌し2層溶液を得た。得られた2層溶液は分液し、水層については塩化メチレンによる抽出を3回(順に15ml、5ml、5ml)を使用した。)行い塩化メチレン抽出液を得た。塩化メチレン層と塩化メチレン抽出液とを合わせて塩化メチレン溶液を得た。該塩化メチレン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=60:40)で精製して、5S-(E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エチルエステル1.93gを得た(光学純度:78%ee、(E)-3-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-プロパ-2-エン-1-オールに対する収率:72%)。

【0054】

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ: 1.0~1.1 ppm (m, 2H)
1.28 ppm (t, J=7.3Hz, 3H)
1.3~1.4 ppm (m, 2H)
2.3~2.4 ppm (s, 1H)
2.53 ppm (s, 1H)
2.55 ppm (d, J=3.0Hz, 1H)
2.6~2.8 ppm (m, 1H)
3.43 ppm (s, 2H)
4.21 ppm (q, J=7.3Hz, 2H)
4.5~4.7 ppm (m, 1H)
5.58 ppm (dd, J=5.9Hz, 16.1Hz, 1H)
6.67 ppm (dd, J=1.5Hz, 16.1Hz, 1H)
7.1~7.3 ppm (m, 4H)
7.2~7.4 ppm (m, 2H)
7.5~7.7 ppm (m, 1H)
7.95 ppm (d, J=8.3Hz, 1H)

【0055】実施例2

アルゴン雰囲気下、実施例(1)で得られた5S-

(E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-

ヘプト-6-エン酸エチルエステル 1.27 g (2.84 mmol) を、乾燥したテトラヒドロフラン 20 ミリリットルと乾燥したメタノール 5 ミリリットルとの混合溶媒 1 に溶解して、-75℃ に冷却して混合溶液 1 を得た。得られた混合溶液 1 を、激しく攪拌しながら、ジメチルメチルキソボランの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 3.1 ミリリットル (3.1 mmol) を滴下して、-75℃ で 15 分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム 1.20 g (3.2 mmol) を加えて、-75℃ で 3.5 時間攪拌して反応させた。得られた反応混合溶液 10 に酢酸 2.5 ミリリットルを加えて反応を終了させた後、酢酸エチル 7.5 ミリリットルで希釈し、室温で攪拌した。得られた希釈液を、飽和重曹水 10 ミリリットルと水 40 ミリリットルとの混合溶媒 2 で洗浄 (混合溶媒 2 を更新して、同様の操作を 3 回行った。) した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮を行って濃縮物 1 を得た。得られた濃縮物 1 に、メタノール 10 ミリリットルと濃硫酸 2 マイクロリットルとを添加して溶解した後、減圧濃縮を行って濃縮物 2 を得た (同様の操作を 5 回行った。)。得られた濃縮物 2 を、シリカゲルクロマトグラフィー [溶出溶媒: 塩化メチレン: メタノール = 95 : 5] で精製して 3R, 5S- (E)-7- [2-シクロプロピル-4- (4-フルオロフェニル) -キノリン-3-イル] -3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エチルエステル 1.12 g を得た [5S- (E)-7- [2-シクロプロピル-4- (4-フルオロフェニル) -キノリン-3-イル] -5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エチルエステルに対する収率: 88%]。¹H-NMR のシフト位置は特開平 1-279866 号の記載のデータに一致した。

【0056】 参考例 1

実施例 2 で得られた 3R, 5S- (E)-7- [2-シクロプロピル-4- (4-フルオロフェニル) -キノリン-3-イル] -3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エチルエステル 1.12 g (2.49 mmol) をエタノール 2.5 ミリリットルに溶解しエタノール溶液を得た。得られたエタノール溶液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を添加して、室温で 5 分間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に 1N-塩酸水溶液 5 ミリリットルを加えて中和した後、塩化メチレン 20 ミリリットルを加えて溶媒抽出操作を 2 回行って塩化メチレン層を得た。得られた塩化メチレン層をあわせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して濃縮物を得た。得られた濃縮物にトルエン 70 ミリリットルを加え、ジーンスターク装置を用いて 4 時間加熱還流した。得られたトルエン溶液を減圧濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー [溶出溶媒: 塩化メチレン: メタノール = 95 : 5] で精製して 4R, 6S- (E)-6- [2-シクロプロピル-4- (4-フルオロフェニル) -キノリン-3-イルエチニル] -4-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オ

ン 893 mg を得た [3R, 5S- (E)-7- [2-シクロプロピル-4- (4-フルオロフェニル) -キノリン-3-イル] -3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エチルエステルに対する収率: 89%、光学純度: 78% ee]。

【0057】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)
 δ : 1.0~1.1 ppm (m, 2H)
 1.2~1.4 ppm (m, 2H)
 1.4~1.8 ppm (m, 1H)
 1.5~1.7 ppm (m, 1H)
 1.7~1.9 ppm (m, 1H)
 2.3~2.5 ppm (m, 1H)
 2.5~2.7 ppm (m, 1H)
 2.70 ppm (dd, J=4.9 Hz, 17.6 Hz, 1H)
 4.2~4.3 ppm (m, 1H)
 5.1~5.3 ppm (m, 1H)
 6.1 ppm (dd, J=6.4 Hz, 16.1 Hz, 1H)
 6.7 ppm (dd, J=1.5 Hz, 16.1 Hz, 1H)
 7.1~7.4 ppm (m, 6H)
 7.5~7.7 ppm (m, 1H)
 7.9 ppm (d, J=8.3 Hz, 1H)

【0058】上記本発明の好ましい態様は下記のとおりである。

【0059】1) 一般式 (1) の R' が炭素数 1~5 のアルキル基を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の光学活性な 7-置換キノリン-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製法。

【0060】2) 一般式 (1) の n が 0~2 の整数を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0061】3) 一般式 (1) の R' が炭素数 1~5 のアルキル基を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0062】4) 一般式 (1) の R', R' が水素原子、炭素数 1~5 のアルキル基を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0063】5) 一般式 (2) の R' が炭素数 1~7 のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

【0064】6) 一般式 (1) の R', R' が炭素数 1~5 のアルキル基を示し、n が 0~2 の整数を示し、R', R' が水素原子、炭素数 1~5 のアルキル基を示す光学活性なシッフ塩基であり、一般式 (2) の R' が炭素数 1~7 のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

【0065】7) 一般式 (1) の R' が tert-ブチル基を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0066】8) 一般式 (1) の n が 1 の整数を示す光

学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0067】9) 一般式(1)のR'が炭素数1~3のアルキル基を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0068】10) 一般式(1)のR'、R'が水素原子を示す光学活性なシッフ塩基である、前記の製法。

【0069】11) 一般式(2)のR'が炭素数2~5

のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

【0070】12) 一般式(1)のR'がtert-ブチル基を示し、R'が炭素数2~3のアルキル基を示し、nが1の整数を示し、R'、R'が水素原子を示す光学活性なシッフ塩基であり、一般式(2)のR'が炭素数2~5のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

フロントページの続き

(72)発明者 佐々木 浩史

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 河内 康弘

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内